

SÍNTESE DE 3-ORGANOSSELANILTIOCROMONAS E CROMONAS PROMOVIDA POR OXONE®

KRIGOR BASTOS SILVA¹; RICARDO HELLWIG BARTZ²; THIAGO JACOBSEN PEGLOW³; GELSON PERIN⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – krigorbastos@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – quimricardo20@gmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul – thiago_lasol@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

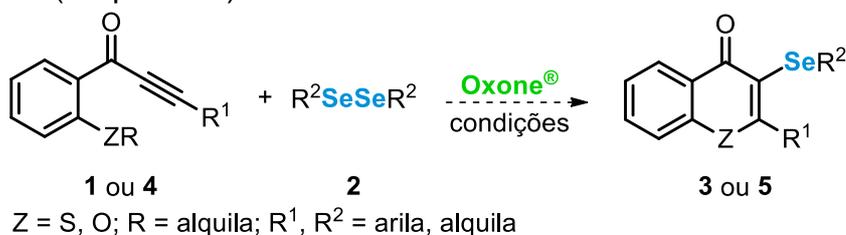
1. INTRODUÇÃO

Os flavonoides são uma importante classe de compostos encontrados em muitas substâncias de origem natural e também em produtos farmacêuticos (DIAS, 2020). Entre os inúmeros flavonoides existentes, destacam-se as cromonas e as tiocromonas, pois estão presentes em diversas moléculas bioativas (MUTHA, 2021). Por exemplo, os derivados de tiocromonas fazem parte da estrutura de substâncias com potente atividade anticâncer (MÁRC, 2020), e as cromonas são encontradas em moléculas com propriedades anti-inflamatórias (OPRETZKA, 2019) e anti-HIV (FU, 2020).

Adicionalmente, a construção de novas ligações C-Se é de grande importância em síntese orgânica, pois estes compostos são amplamente encontrados em substâncias com propriedades farmacológicas (CHUAI, 2021). Além disso, os compostos organosselênio também possuem aplicações como intermediários sintéticos (LENARDÃO, 2018), e como catalisadores não metálicos em reações para formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo (SANTOSH, 2022).

Paralelamente, é de grande interesse a busca pela sustentabilidade em reações químicas, evitando o uso de condições drásticas de reação ou a utilização de reagentes perigosos. Nesse sentido, a utilização de reagentes seguros, como o Oxone®, mostra-se uma boa alternativa verde e eficiente para a obtenção de novos compostos organosselênio, uma vez que este apresenta um baixo custo, alta estabilidade, fácil manuseio e baixa toxicidade (GOULART, 2021).

Portanto, com base no que foi relatado até então, o objetivo deste trabalho é realizar a síntese de 3-organosselaniltiocromonas **3** e de 3-organosselanilcromonas **5** a partir da reação de ciclização de diferentes alquil aril cetonas **1** ou **4** e disselenetos diorganoíla **2** utilizando Oxone® como oxidante verde da reação (Esquema 1).



Esquema 1

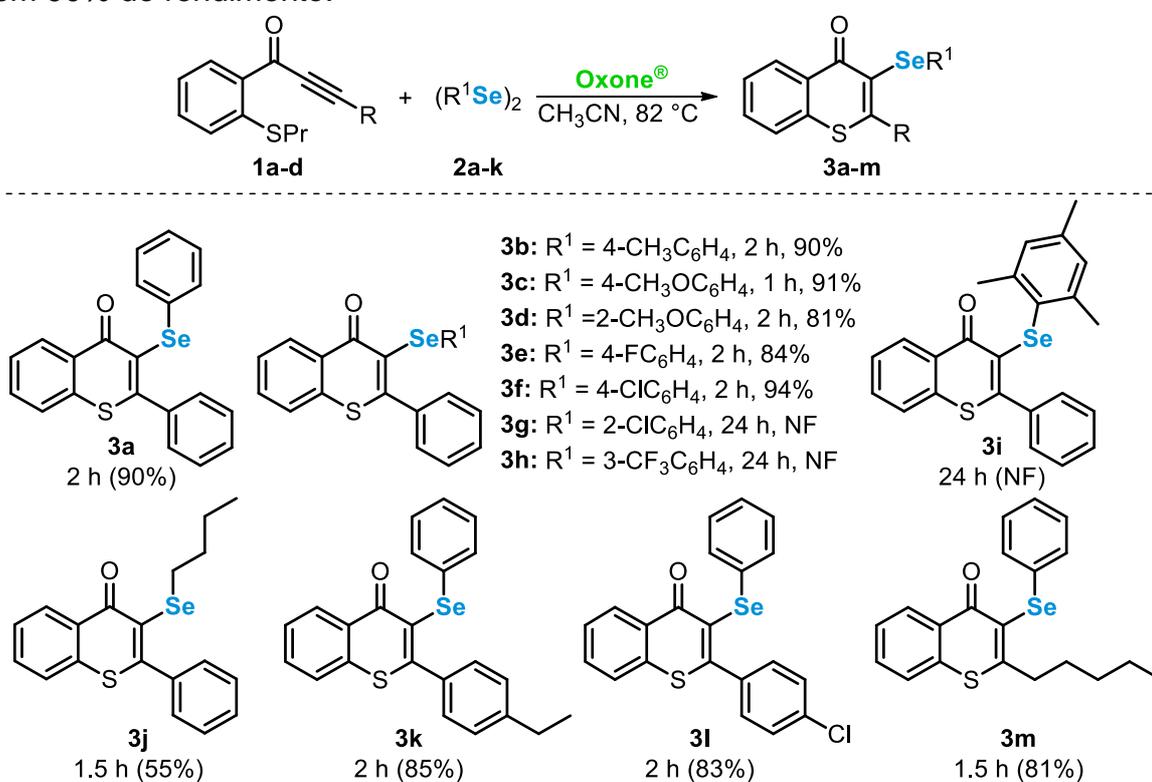
2. METODOLOGIA

Em um balão de duas bocas (25 mL), equipado com um sistema de agitação magnética e refluxo, foram adicionadas as apropriadas alquil aril cetonas **1** ou **4**

(0,150 mmol), disseleneto de diorganoíla **2** (0,09 mmol), Oxone® (0,150 mmol) e CH₃CN (2,0 mL). A mistura resultante, foi aquecida a 82 °C e mantida sob agitação magnética pelo tempo indicado nos Esquemas 2 e 3. O progresso das reações foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD) para visualização do consumo dos materiais de partida. Em seguida, foi adicionado 25,0 mL de água e a reação foi extraída com acetato de etila (3x 10,0 mL). Assim a fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi isolado por coluna cromatográfica usando uma mistura hexano/acetato de etila (95/5) como eluente. Os compostos **3** e **5** obtidos foram caracterizados por cromatografia à gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) e ponto de fusão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

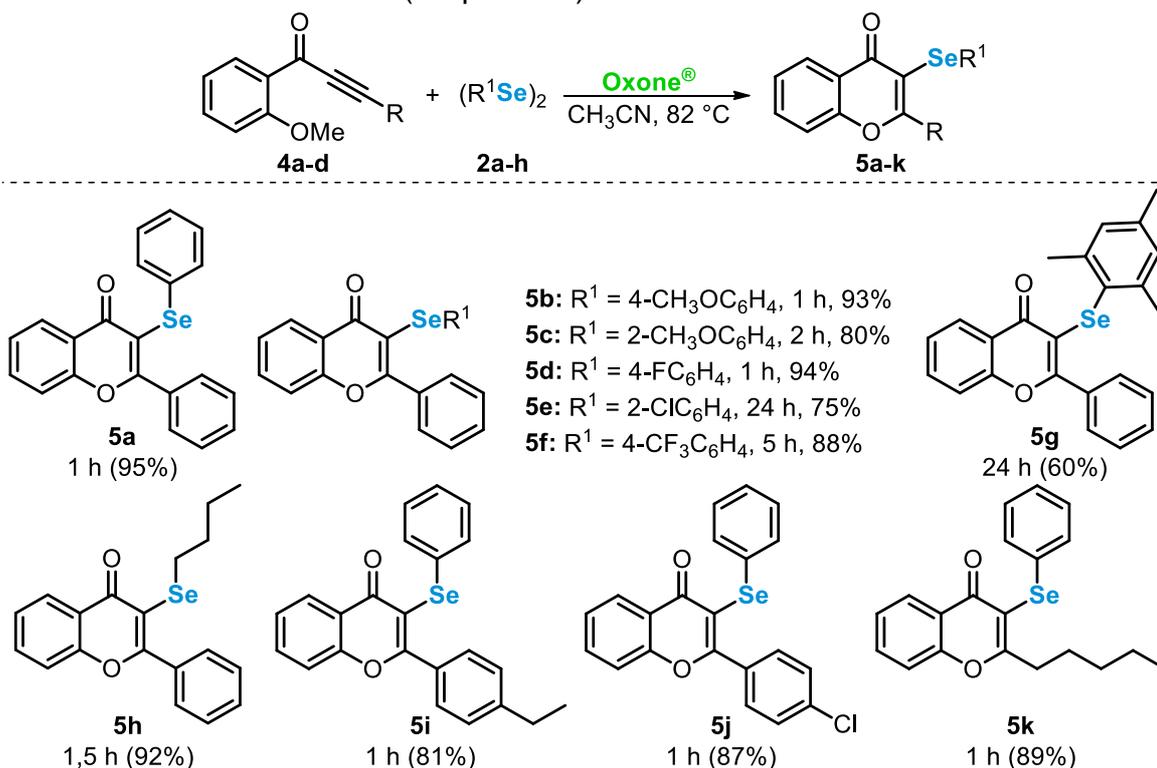
Primeiramente, foi realizado um estudo de otimização a fim de determinar a melhor condição reacional para a síntese das 2-organil-3-organosseleniltiocromonas **3**. Assim, foi escolhida a 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a** e o disseleneto de difenila **2a** como materiais de partida para a síntese da 2-fenil-3-(fenilselanyl)-4*H*-tiocromen-4-ona **3a**. Para tal estudo, foram avaliadas diferentes quantidades de reagentes, solventes, bem como a melhor temperatura da reação. Após estes testes, verificou-se que o melhor resultado foi obtido quando reagiu-se 0,15 mmol do composto **1a** com 0,09 mmol de disseleneto de difenila **2a** e 0,15 mmol de Oxone®, utilizando CH₃CN como solvente (2 mL) à temperatura de 82 °C por 2 h, fornecendo o produto **3a** em 90% de rendimento.



Esquema 2

Com posse da condição otimizada para a síntese da 2-fenil-3-(fenilselanyl)-4*H*-tiocromen-4-ona **3a**, diferentes alquinil aril cetonas **1** e disselenetos de diorganoíla **2** foram aplicados ao método desenvolvido com o intuito de estudar a sua eficiência, abrangência, bem como as suas limitações (Esquema 2). Inicialmente, foi estudada a reação entre o composto **1a** e diferentes disselenetos de diorganoíla **2a-k**. Quando foram utilizados disselenetos contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático **2b-d** os produtos **3b-d** foram obtidos em rendimentos que variaram de 81% a 90% após 1 a 2 h de reação. Bons rendimentos (84% e 94%, respectivamente) também foram obtidos, quando os disselenetos *para*-substituídos **2e** e **2f** contendo os átomos de Cl e F foram usados (produtos **3e** e **3f**). Por outro lado, quando tentamos aplicar o método frente aos disselenetos **2g** e **2h** *orto* e *meta*-substituídos com um átomo de Cl e um grupo CF₃, respectivamente, não foi possível obter os produtos desejados **3g** e **3h** mesmo após 24 h de reação, e apenas a presença dos materiais de partida foi observada. O mesmo resultado foi observado, quando utilizou-se o disseleneto **2i** contendo um grupo volumoso. Por outro lado, ao utilizar o disseleneto de dibutila **2j** contendo um grupo alquílico, o esperado produto **3j** pode ser obtido em um rendimento moderado de 55% após 1,5 h de reação (Esquema 2).

Posteriormente, fixou-se o disseleneto de difenila **2a** e estudou-se a reatividade de diferentes alquinil aril cetonas **1b-d**. Assim, sob as condições otimizadas os produtos de interesse **3k-m** foram obtidos com eficiência em rendimentos de 81% a 85% (Esquema 2).



Esquema 3

Diante dos bons resultados obtidos com a síntese das tiocromonas **3**, estudamos a aplicabilidade do método para a obtenção derivados de cromonas **5** (Esquema 3). Assim, ao reagir a 1-(2-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona **4a** com o disseleneto de difenila **2a** obteve-se a 2-fenil-3-(fenilselanyl)-4*H*-cromen-4-ona **5a** com excelente rendimento de 95% após 1 h de reação. Após isso, reagiu-se o composto **4a** com diferentes disselenetos de diorganoíla **2** substituídos com

grupos arílicos contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, assim como um disseleneto estericamente impedido e alifático, fornecendo os produtos **5b-h** em rendimentos que variaram de 60% a 94% após 1,5 h a 24 h de reação (Esquema 3). Ainda, foi possível estender o método desenvolvido frente a outras aril cetonas **4b-d** substituídas para obter os produtos **5i-k** com rendimentos de 81%, 87% e 89%, respectivamente (Esquema 3).

4. CONCLUSÕES

Como conclusão, foi possível realizar a síntese eficiente de 3-organoseleniltiocromonas e cromonas a partir da reação de ciclização entre alquinil aril cetonas e disselenetos de diorganoíla promovida por Oxone[®]. O método desenvolvido livre de metais possibilitou a síntese de 21 compostos com rendimentos de bons a excelentes (55-95%) em tempos reacionais que variaram de 1-24 h.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHUAI, H.; ZHANG, S.-Q.; BAI, H.; LI, J.; WANG, Y.; SUN, J.; WEN, E.; ZHANG, J.; XIN, M. Small molecule selenium-containing compounds: Recent development and therapeutic applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Amsterdã, v.223, p.113621, 2021.
- DIAS, M. C.; PINTO, D. C. G. A.; SILVA, A. M. S. Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. **Molecules**, Basel, v.26, n.17, p.5377, 2021.
- FU, Y.-H.; GUO, J.-M.; XIE, Y.-T.; YU, X.-M.; SU, Q.-T.; QIANG, L.; KONG, L.-Y.; LIU, Y.-P. Prenylated Chromones from the Fruits of *Artocarpus heterophyllus* and Their Potential Anti-HIV-1 Activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington D.C., v.68, n.7, p.2024-2030, 2020.
- GOULART, H. A.; ARAUJO, D. R.; PENTEADO, F.; JACOB, R. G.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J. Recent Advances in the Oxone-Mediated Synthesis of Heterocyclic Compounds. **Molecules**, Basel, v.26, n.24, p.7523, 2021.
- LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. Organoselenium Compounds as Reagents and Catalysts to Develop New Green Protocols. In: **New Frontiers in Organoselenium compounds**. Cham: Springer, 2018. Cap.1, p.1-98.
- MARĆ, M. A.; KINCSES, A.; RÁCZ, B.; NASIM, M. J.; SARFRAZ, M.; LÁZAROMILLA, C.; DOMÍNGUEZ-ÁLVAREZ, E.; JACOB, C.; SPENGLER, G.; ALMENDROS, P. Antimicrobial, Anticancer and Multidrug-Resistant Reversing Activity of Novel Oxygen-, Sulfur- and Selenoflavones and Bioisosteric Analogues. **Pharmaceuticals**, Basel, v.13, n.12, p.453, 2020.
- MUTHA, R. E.; TATIYA, A. U.; SURANA, S. J. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. **Future Journal of Pharmacological Science**, Londres, v.7, n.1, p.25, 2021.
- OPRETZKA, L.; C.; F.; ESPÍRITO-SANTO, R. F.; NASCIMENTO, O. A.; ABREU, L. S.; ALVES, I. M.; DÖRING, E.; SOARES, M. B. P.; VELOZO, E. S.; LAUFER, S. A.; VILLARREAL, C. F. Natural chromones as potential anti-inflammatory agents: Pharmacological properties and related mechanisms. **International Immunopharmacological**, Amsterdam, v.72, p.31-39, 2019.
- SANTOSH, G.; SHETGAONKAR, S. E.; SINGH, F. V. Recent Advances in Organoselenium Catalysis. **Current Organic Synthesis**, Sharjah, v.19, n.3, p.393-413, 2022.